UNIVERSITÉ DE LAUSANNE - FACULTÉ DE MÉDECINE

Département de médecine, division de biochimie clinique

Directeur : Professeur L. FREEDMAN

Réponse hypophysaire aux hormones hypothalamiques, TRH et LHRH, au cours du cycle menstruel et action des contraceptifs oraux

THÈSE

préparée sous la direction de Madame Dr. Th. Lemarchand-Béraud, privat-docent, et présentée à la Faculté de Médecine de Lausanne pour l'obtention du grade de docteur en médecine

par

Georges RAPPOPORT

Médecin diplômé de l'Université de Lausanne

Originaire de France

Lausanne
Multi-Office
1975

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546816_0092

UNIVERSITÉ DE LAUSANNE - FACULTÉ DE MÉDECINE

Département de médecine, division de biochimie clinique

Directeur : Professeur L. FREEDMAN

Réponse hypophysaire aux hormones hypothalamiques, TRH et LHRH, au cours du cycle menstruel et action des contraceptifs oraux

THÈSE

préparée sous la direction de Madame Dr. Th. Lemarchand-Béraud, privat-docent, et présentée à la Faculté de Médecine de Lausanne pour l'obtention du grade de docteur en médecine

par

Georges RAPPOPORT

Médecin diplômé de l'Université de Lausanne

Originaire de France

Lausanne
Multi-Office
1975

UNIVERSITÉ DE LAUSANNE

FACULTÉ DE MÉDECINE

Le Conseil de la faculté de médecine de l'Université de Lausanne, après avoir pris connaissance des rapports favorables de MM. les professeurs

L. FREEDMAN et H BOSSART

et sans se prononcer sur les opinions du candidat, autorise l'impression de la thèse intitulée :

Réponse hypophysaire aux hormones hypothalamiques, TRH et LHRH, au cours du cycle menstruel et action des contraceptifs oraux

présentée par Monsieur

Georges RAPPOPORT

Médecin diplômé de l'Université de Lausanne

pour l'obtention du grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Lausanne, le 6 juin 1975

Le Doyen :
Prof. G. Candardjis

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Au Laboratoire de Biochimie
de l'Hôpital Nestlé.

A mes Parents.

Nous voudrions tout d'abord remercier Madame le Dr. Th. LEMARCHAND pour sa constante disponibilité et la grande souplesse avec laquelle elle nous a dirigés. Grâce à ses qualités scientifiques et à sa rigueur littéraire son aide nous a été précieuse tant dans la partie pratique et l'interprétation des résultats de ce travail, que dans sa rédaction où elle a pris une part très active.

Nos remerciements vont aussi à Mademoiselle M. RAYMOND, stimulant de tout instant, dont les connaissances scientifiques et la réelle remise en cause nous ont permis, une année durant, de goûter aux joies de la recherche.

Notre gratitude va à Monsieur G. MAGRINI qui nous a dosé les différents stéroïdes plasmatiques par des méthodes qu'il a lui-même mis au point.

Que Madame J. GOMEZ , à qui nous devons nos notions pratiques des dosages radioimmunologiques en général et ceux de FSH et LH en particulier, trouve ici la marque de notre profonde reconnaissance.

Veuillent être en outre vivement remerciées Mesdemoiselles C. BERTHIER et I. SEIDEL pour les quelques centaines de dosages de T_4 totale et T_4 libre pour la première et T_3 pour la seconde, qu'elles ont effectués avec bienveillance et M. SCHMID qui nous a beaucoup aidés dans les calculs des fifférents tableaux.

Mademoiselle M.C. EVRAERE qui a tapé et retapé cette thèse ainsi que tous les membres de cet institut qui nous ont permis de travailler dans une ambiance d'agréable émulation voudront bien lire ici le témoignage de notre sincère gratitude.

Enfin, nos remerciements vont tout particulièrement à la Maison FARBWERKE HOECHST AG à laquelle nous devons le don des doses de LR-RH nécessaires à nos expériences ainsi qu'à la Maison HOFFMANN LA ROCHE qui a mis gracieusement à notre disposition les ampoules de TRH.

REPONSE HYPOPHYSAIRE AUX HORMONES HYPOTHALAMIQUES, TRH ET LHRH, AU COURS DU CYCLE MENSTRUEL ET ACTION DES CONTRACEPTIFS ORAUX.

G. Rappoport

INTRODUCTION

La régulation des gonades et de la thyroïde est sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire. En effet les sécrétions des hormones thyroïdiennes - thyroxine et triiodothyronine (T_4 et T_3) et des stéroïdes sexuels -testostérone, oestradiol et progestérone (T, E_2, P) dépendent de la stimulation de la thyroïde et des gonades par leurs hormones hypophysaires respectives, thyréostimuline (TSH) hormone lutéinisante (LH) et folliculo-stimulante (FSH). La sécrétion de ces dernières est elle-même directement dépendante des hormones hypothalamiques le TRH (thyrotropic releasing hormone) et le LHRH (luteinising hormone - releasing hormone), et indirectement par un phénomène de feedback négatif, du taux des hormones périphériques. Ces mécanismes de régulation sont donc très complexes et ce n'est qu'au cours de cette dernière décennie qu'ils ont pu être étudiés avec plus de précision grâce à la possibilité du dosage de ces hormones par essai radioimmunologique (1) d'une part et, d'autre part, à l'identification, l'isolement et l'obtention par voie de synthèse des deux hormones hypothalamiques responsables de cette régulation, le TRH et le LHRH. Le premier étant un tripeptide et le deuxième un décapeptide (2, 3, 4, 5, 6).

Si la régulation de la thyroïde ne diffère pas essentiellement selon le sexe ni au cours de la vie, il n'en est pas de même pour celle des gonades dont la différentiation se fait déjà bien avant la naissance et présente une évolution tout au cours de la vie.

Le but de ce travail a été d'établir chez l'adulte normal les variations et les différences de sensibilité de la régulation hypothalamo-hypophysaire de la thyroïde et des gonades.

Cette régulation a été étudiée grâce à l'estimation des valeurs plasmatiques basales des hormones hypophysaires: TSH, LH, FSH et aux variations de leur réponse à l'injection des hormones hypothalamiques synthétiques: TRH, LHRH.

Chez l'homme le taux des gonadotrophines, de la TSH, des stéroïdes sexuels et des hormones thyroïdiennes reste relativement constant au cours de la vie. On note seulement avec l'âge une légère diminution des hormones périphériques qui entraîne par le mécanisme de feedback négatif une faible augmentation de la sécrétion de TSH, LH et FSH (7, 8).

Chez la femme, au contraire, si la fonction thyroïdienne n'est que peu influencée par le cycle menstruel, ce dernier, en revanche, est accompagné d'importantes variations des sécrétions des gonadotrophines et des stéroïdes sexuels. Ces variations cycliques sont caractéristiques du cycle menstruel, et sont le reflet de seuils de sensibilité différents de la régulation hypothalamo-hypophysaire des gonades. Les réponses TSH et LH au TRH et LHRH étant plus importantes chez la femme que chez l'homme, il semble donc bien que les variations des stéroïdes sexuels soient responsables de ces différences de sensibilité (7, 8, 9, 10, 11, 12). Afin de mieux connaître ces "seuils" l'étude de la réponse hypophysaire aux stimuli hypothalamiques a été étudiée au cours du cycle chez la femme normale ainsi que sous l'influence exogène de stéroïdes sexuels donnés sous forme de contraceptifs oraux.

MATERIEL ET METHODES

Pour cette étude, 50 tests LHRH et 60 tests TRH ont été effectués chez 30 femmes normales, âgées de 18 à 39 ans, suivies pendant 2 à 3 cycles menstruels, réparties en trois groupes.

Le premier groupe composé de 8 sujets contrôles avec cycle menstruel normal a subi au cours d'un premier cycle menstruel deux tests au LHRH, l'un en phase folliculaire, entre le 4ème et le 7ème jour suivant les dernières règles et l'autre en phase lutéale, soit entre le 21ème et le 25ème jour du cycle, puis au cours du cycle suivant trois tests au TRH,

le premier en phase folliculaire, le 2ème autour du pic de LH déterminé par la courbe de température et confirmé par le dosage de la LH basale et le 3ème en phase lutéale.

Le deuxième groupe est composé de 8 femmes normales de 22 à 39 ans prenant des contraceptifs oraux combinés (norgestrol 0,50 mg et Ethynil oestradiol (E.O) 0,050 mg = Stediril - ou norgestrol 0,25 mg et E.O. 0,050 mg = Eugynon-) depuis quatre mois au moins. Pendant deux mois consécutifs, elles furent investiguées comme suit: deux tests TRH le premier mois, un test au cours de la troisième semaine de traitement, le deuxième test TRH pendant l'un des deux derniers jours de la semaine d'interruption de traitement. Le deuxième mois les deux tests LHRH furent effectués aux mêmes périodes que celles des tests TRH.

Le troisième groupe réunit 8 femmes sous traitement contraceptifs oraux séquentiels depuis au moins six mois (Combiquens et Menoquens comprenant 16 jours d'E.O. 0,1 mg suivis de 5 à 7 jours d'E.O. 0,1 mg + 1,0 mg Megestrol et d'une semaine sans traitement). Elles subirent les quatre tests (2 LHRH + 2 TRH), : un test TRH et LHRH le 15ème ou 16ème jour de traitement oestrogénique et un test TRH et LHRH à la fin de la période d'arrêt de traitement (4ème semaine).

Les hormones plasmatiques suivantes: LH, FSH, oestradiol, progesterone, TSH, T_4 totale et libre et T_3 ont été dosées dans ce travail.

TSH, LH et FSH ont été déterminées par essai radioimmunologique à double anticorps selon les méthodes précédemment décrites (8, 13).

Pour la TSH plasmatique, la TSH hypophysaire humaine marquée à l'I^{125} et l'antisérum anti-TSH humaine de la National Pituitary Agency (NPA), NIH, USA et la référence TSH standard A du National Institute for for Medical Research (MRC), Londres, furent utilisés.

Pour la FSH plasmatique, on a utilisé la préparation hypophysaire humaine du Dr. Butt, Birmingham, marquée à l'I^{125}, un antisérum anti-FSH hypophysaire humaine de la NPA, NIH, USA et de la préparation FSH hypophysaire 68/39 du MRC, Londres, comme référence standard exprimée

en unité internationale 2nd IRP HMG.

La LH plasmatique fut dosée avec la préparation hypophysaire humaine du Dr. Hartree, Londres, marquée à l'I^{125}, un antisérum anti-HCG de lapin obtenu dans notre laboratoire et la préparation LH hypophysaire humaine 68/40 du MRC comme référence exprimée en unité internationale 2nd IRP HMG.

La thyroxine totale (T_4) a été déterminée par la méthode de Bravermann et coll. (14), avec la trousse d'Ames. La T_4 libre a été mesurée selon la méthode de Oppenheimer et coll. (15) et la T_3 par essai radioimmunologique selon la méthode décrite par Burger et coll. (16). Les stéroïdes sexuels (17β oestradiol et progesterone) ont été dosés par G. Magrini selon la méthode radioimmunologique précédemment décrite (17). Les résultats ont été analysés par le test de Student (18).

Le test TRH fut pratiqué par voie i.v. rapide à raison de 200 µg le matin à jeun. Le TRH fut gracieusement mis à disposition par Hoffmann La Roche et Co, Bâle.

Le test au LHRH, 100 µg i.v. (offert par Farbwerke Hoeschst AG, Frankfurt) fut réalisé selon les mêmes conditions que le test TRH.

Pour tous les tests, le sang est prélevé aux temps -15, 0, 20, 30, 45, 60, 120 et parfois à 240 minutes. Après centrifugation faite au plus tard dans les 20 minutes suivant la prise, le plasma est prélevé et conservé à -20° jusqu'au moment des déterminations. Dans certains cas les tests LHRH et TRH ont été effectués simultanément. Ces derniers n'interférant pas l'un sur l'autre comme l'ont montré Mortimer et coll. (19).

Pour un même sujet, les dosages des gonadotrophines et de la TSH furent effectués dans un même essai. La différence entre la valeur maximum de TSH, LH ou FSH (généralement obtenue entre 20 et 30 minutes) et la valeur moyenne de base (TSHo, LHo ou FSHo) calculée sur les temps -15 et 0 minute sert d'index de réponse maximum ($\triangle$ max).

Suite au TRH aucun effet secondaire important n'a été observé en dehors de nausées fugaces, d'oppression thoracique, de besoin d'uriner... apparus 30 secondes après l'injection et durant de 60 à 90 secondes, sinon chez deux femmes un intense fatigue apparue trois heures après le début du test et durant 4 à 6 heures.

Aucun effet secondaire n'a été observé après l'injection de LHRH.

RESULTATS

I. Test au LHRH

a) Premier groupe : cycle menstruel normal.

La figure I représente le profil des gonadotrophines et des stéroïdes sexuels au cours du cycle menstruel ainsi que l'indication quand les tests aux releasing hormones (RH) ont été effectués.

Le cycle d'une période de 26 à 30 jours est séparé en deux phases de durée approximativement identique, de 14 jours environ.

La première période préovulatoire, nommée folliculaire est caractérisée par des variations en vague de FSH dont les taux sont légèrement supérieurs à ceux plus constants de LH. La sécrétion de progestérone est quasi nulle et celle d'oestradiol faible mais ce dernier présente subitement un pic préovulatoire 24 à 36 heures avant celui de LH. La deuxième période qui est postovulatoire, nommée lutéale voit le rapport FSH/LH s'inverser en faveur de la LH et les taux plasmatiques d'oestradiol et de progesterone augmenter progressivement pour finalement s'écrouler au moment de la menstrue. La période ovulatoire, intermédiaire aux phases folliculaire et lutéale est caractérisée par un pic brusque et élevé de LH et un pic concomittant moins prononcé de FSH, considéré comme jour 0.

L'injection de 100 µg de LHRH est suivie d'une sécrétion rapide de LH dont l'augmentation maximale dans le plasma se situe entre 20 et 30 minutes après l'injection. Notons que des réponses semblables sont obtenues entre le produit synthétique utilisé dans cette étude et le produit naturel extrait de l'hypothalamus qu'il soit humain ou de différentes espèces animales (porc, mouton, boeuf) (20, 21, 22). Chez l'homme la réponse LH au LHRH est proportionnelle à la dose entre 10 et 200 µg (10, 11, 23, 24) avec un $\triangle$ max de 32.2 $\pm$ 6,2 mU/ml pour 100 µg (moyenne $\pm$ sem) alors que chez la femme comme nous le voyons sur le tableau 1 et la figure 2, elle varie au cours du cycle. Les réponses individuelles de LH et FSH au LHRH injecté

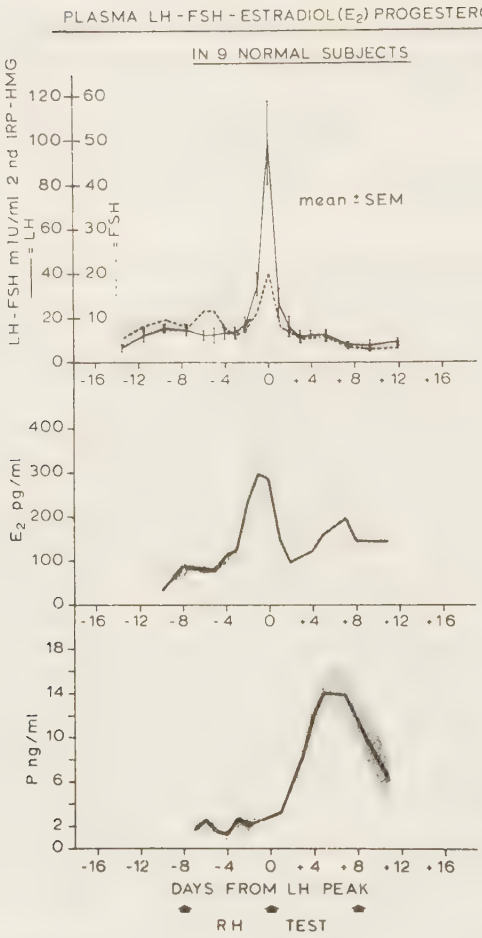

Figure 1

Profil des LH, FSH, oestradiol et progestérone plasmatiques au cours du cycle. Courbes moyennes obtenues chez 9 sujets normaux. Les jours sont exprimés à partir du pic de LH qui est considéré comme jour 0.
Jours de -2 à -14 : phase folliculaire ; jours de +2 à +14 : phase lutéale.
Les trois flèches indiquent à quelle période du cycle les tests aux releasing hormones (RH) TRH et LHRH ont été effectués.

TESTS LH-RH ET TRH CHEZ LES FEMMES NORMALES

		TEST LH-RH 100 ug iv.				TEST TRH 200 ug iv.		
		Valeurs basales		Augmentation maximale			Valeurs basales	Aug. max.
	Nombre de cas	LH mU/ml	FSH mU/ml	LH mU/ml	FSH mU/ml	Nombre de cas	TSH uU/ml	TSH uU/ml
I. Au cours du cycle (18 - 36 ans)								
a) Phase folliculaire	(7)	7,2 ± 0,8	5,9 ± 0,9	15,0 ± 3,5	2,9 ± 0,8	(8)	3,1 ± 0,6	18,2 ± 3,4
b) Autour du pic de LH	(3)	25,0 ± 4,1	4,3 ± 1,1	162,0 ± 49,0	7,6 ± 1,9	(7)	3,7 ± 1,1	13,1 ± 2,4
c) Phase lutéale	(7)	6,0 ± 1,2	3,6 ± 0,3	44,0 ± 11,1	2,3 ± 0,5	(8)	1,8 ± 0,5	15,2 ± 2,0
II. Sous contraceptifs oraux (18 - 35 ans)								
1) Combinés (a + b)		2,7 ± 0,4	4,0 ± 0,6	3,2 ± 0,9	2,1 ± 0,3	(20)	1,6 ± 0,2	11,1 ± 0,4
a) Sous traitement	(8)	2,0 ± 0,5	2,7 ± 0,4	4,9 ± 1,5	1,6 ± 0,2	(10)	1,7 ± 0,3	11,5 ± 1,8
b) A la fin de la semaine d'interruption	(8)	3,5 ± 0,4	5,8 ± 0,9	5,4 ± 1,1	2,8 ± 0,6	(10)	1,6 ± 0,2	10,7 ± 1,5
2) Séquentiels (a + b)						(15)	3,5 ± 0,5	16,7 ± 3,0
a) Sous traitement oestrogénique	(6)	5,0 ± 1,2	3,5 ± 1,0	48,9 ± 9,4	10,4 ± 4,0	(8)	3,0 ± 0,5	16,4 ± 3,8
b) A la fin de la semaine d'interruption	(7)	4,0 ± 0,8	5,0 ± 1,4	6,8 ± 2,3	3,4 ± 0,8	(7)	1,2 ± 0,9	17,0 ± 4,3

Moyenne ± sem

Tableau 1

GONADOTROPIN RESPONSES TO LH-RH DURING
THE DIFFERENT PHASES OF 12 MENSTRUAL CYCLES

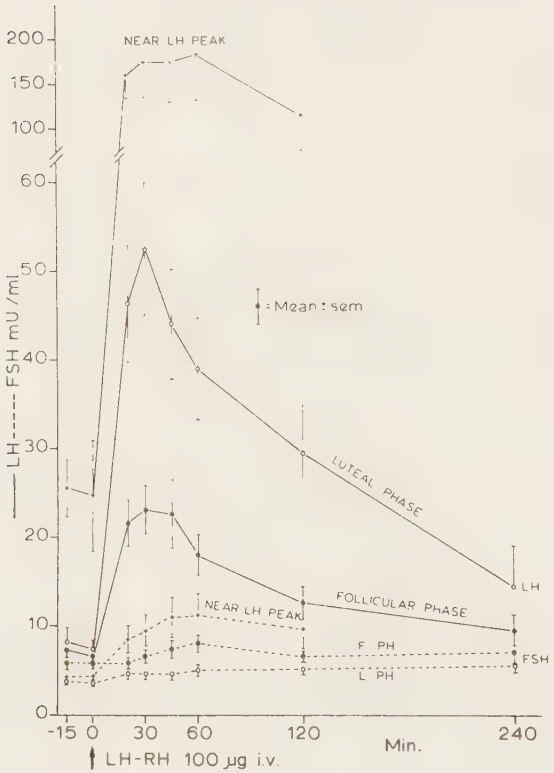

Figure 2

Réponse de la LH et de la FSH au LHRH chez la femme normale au cours de 12 cycles menstruels.

On constate que la réponse LH est la plus faible au cours de la phase folliculaire, qu'elle est particulièrement importante malgré des taux de base déjà élevés lorsque le test est pratiqué autour du pic de LH et qu'elle est intermédiaire en phase lutéale. La réponse FSH est beaucoup plus faible et significative seulement au moment du pic de LH.

TEST AU LH-RH CHEZ LES FEMMES NORMALES

VALEURS LH mU/ml

Nom	Age	Jour du cycle	-15'	0'	20'	30'	45'	60'	120'	240'	LHo	Δmax
Phase folliculaire												
R.M.	25	7	6,8	7,6	12,2	13,5	6,3	6,0	3,4	4,7	7,2	6,3
C.B.	23	5	10,2	7,8	18,2	23,9	24,2	20,2	13,2	11,4	9,0	15,2
V.T.	23	6	10,3	7,8	38,0	35,0	41,7	25,5	20,3	10,7	9,0	32,6
L.G.	25	4	11,2	7,2	20,0	20,8	18,5	16,7	11,7	10,3	9,2	11,6
D.J.	24	4	4,9	3,8	11,7	13,6	11,5	10,2	7,8	-	4,3	9,2
P.M.	23	7	4,5	4,1	11,6	11,3	13,4	13,2	9,4	6,6	4,3	8,9
G.C.	26	7	8,3	5,9	30,4	38,0	45,5	33,5	21,8	18,8	7,1	20,9
Phase lutéale												
R.M.	25	22	-	3,5	18,0	19,3	23,5	17,3	9,5	2,0	3,5	21,7
C.B.	23	24	12,3	9,7	33,5	39,5	42,0	33,5	27,5	22,1	11,0	31,0
V.T.	23	21	2,5	2,8	87,0	106,0	87,0	86,0	61,0	23,0	2,6	103,4
L.G.	25	25	6,6	5,1	29,0	31,5	28,0	25,0	11,2	4,8	5,8	25,6
D.J.	24	21	10,2	6,4	52,0	55,5	60,0	51,0	-	33,5	8,5	51,7
P.M.	23	23	5,0	5,5	27,5	27,0	25,5	23,0	13,5	5,1	5,2	22,0
G.C.	26	21	8,8	6,2	46,5	60,0	42,0	31,5	27,3	10,2	7,5	52,5

VALEURS FSH mU/ml

											FSHo	Δ
Phase folliculaire												
R.M.	25	7	2,9	3,2	4,2	5,0	4,7	5,3	5,2	5,2	3,1	2,2
C.B.	23	5	6,5	6,6	5,4	7,8	11,0	6,8	6,5	6,0	6,5	4,4
V.T.	23	6	10,6	8,4	4,8	8,8	4,4	13,8	7,4	-	9,5	4,3
L.G.	25	4	4,3	5,3	6,0	5,7	5,0	5,6	5,4	3,7	4,8	0,9
D.J.	24	4	5,1	5,0	3,2	4,7	5,7	5,6	5,8	-	5,0	0,7
P.M.	23	7	4,7	4,3	4,0	3,5	5,0	4,5	5,6	5,4	4,5	1,1
G.C.	26	7	10,0	6,8	11,8	12,8	15,2	13,2	12,5	14,2	8,4	6,8
Phase lutéale												
R.M.	25	22	3,4	3,0	4,8	3,7	4,3	4,7	5,7	4,2	3,2	1,6
C.B.	23	24	4,1	4,3	5,4	3,2	5,7	4,4	5,6	-	4,2	1,5
V.T.	23	21	4,1	3,7	6,2	6,8	7,2	7,6	7,0	8,4	3,9	4,5
L.G.	25	25	4,2	3,7	3,7	5,0	5,3	2,7	4,1	3,7	3,9	1,3
D.J.	24	21	4,5	3,7	5,4	5,0	5,2	4,4	5,4	5,0	4,1	1,3
P.M.	23	23	2,1	2,5	3,7	3,9	1,1	3,8	3,3	4,4	2,3	2,1
G.C.	26	21	3,9	2,9	6,0	6,2	6,2	6,8	-	6,2	3,4	3,4

Tableau 2

pendant les phases folliculaire et lutéale au cours du même cycle sont représentées dans le tableau 2.

En effet, la réponse LH au LHRH est la plus intense quand le LHRH est injecté dans la période ovulatoire, près du pic de LH ($\triangle$ max LH: 162 ± 19 mU ml). De plus la réponse est significativement plus importante en phase lutéale ($\triangle$ max LH: 44,0 ± 11,0 mU/ml) qu'en phase folliculaire ($\triangle$ max LH: 15,0 ± 3,5 mU/ml $p < 0,005$ (Fig. 2).

Pendant ces deux phases, la réponse FSH est faible (phase folliculaire: $\triangle$ max FSH = 2,7 ± 0,8 mU/ml et phase lutéale: $\triangle$ max FSH = 2,3 ± 0,5 mU/ml) alors qu'au moment du pic de LH, elle est nettement plus prononcée ($\triangle$ max FSH = 7,6 ± 1,9 mU/ml).

b) Deuxième groupe : traitement par les contraceptifs oraux combinés

Les contraceptifs oraux ont pour effet de supprimer le pic ovulatoire de LH, mais le mécanisme d'action est encore mal connu. Dans ce 2ème groupe on constate que non seulement la moyenne des valeurs basales de LH et FSH est significativement plus basse que celle trouvée dans le groupe contrôle en phase folliculaire avec $p < 0,001$ et $p < 0,01$, mais aussi que les augmentations maximales de LH après LHRH sont diminuées. Elles ne sont que de 4,9 ± 1,5 mU/ml pour la LH et de 1,6 ± 0,2 mU/ml pour la FSH pour les tests faits pendant le traitement et de 5,4 ± 1,1 mU/ml et 2,8 ± 0,6 mU/ml pour ceux effectués pendant l'arrêt du traitement (Tableau 1). Ces réponses sont significativement plus basses que celles obtenues pendant la phase folliculaire du groupe contrôle ($p < 0,05$). Pendant la semaine d'arrêt, les valeurs basales de LH et FSH augmentent légèrement et retournent à des valeurs normales alors que la réponse LH au LHRH reste faible. Les réponses individuelles des gonadotrophines au LHRH de ce 2ème groupe de femmes sous contraceptifs combinés sont indiquées dans le tableau 3 et les moyennes dans la figure 3.

c) Troisième groupe: traitement par les contraceptifs oraux séquentiels.

Dans le troisième groupe de femmes sous contraceptifs oraux séquentiels, la moyenne des valeurs basales LH et FSH au cours des deux pé-

EFFECT OF ORAL COMBINED CONTRACEPTIVES
ON LH-FSH RESPONSES TO LH-RH

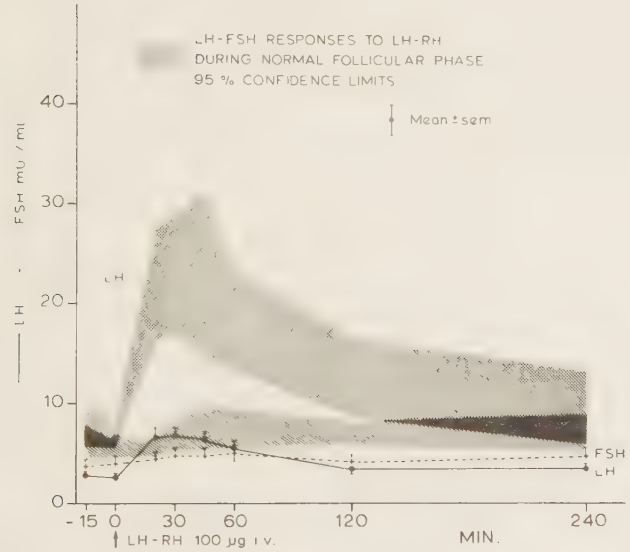

Figure 3

Action des contraceptifs oraux combinés sur la réponse LH - FSH au LHRH
On constate que non seulement les valeurs basales de LH et de FSH sont abaissées par rapport au groupe contrôle mais que les réponses LH et FSH sont pratiquement complètement supprimées par le traitement aux contraceptifs oraux combinés.

TEST AU LH-RH CHEZ LES FEMMES SOUS CONTRACEPTIFS ORAUX COMBINES

VALEURS LH mU/ml

Nom	Age	Jour du cycle					60'	120'	240'	LHo	Δ max
Sous pilules											
[illegible]			[illegible]	[illegible]	1,2	13,1	[illegible]	3,1	2,6	1,5	11,8
[illegible]			[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	4,2	3,6	1,6
[illegible]			[illegible]	[illegible]	[illegible]	0,6	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible] M.	[illegible]	21	[illegible]	[illegible]	5,2	4,3	4,0	2,[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible] N.	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
K.R.	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	1,8	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	2,[illegible]	0,1	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
Arrêt de pilule											
[illegible] M.	2	6	3,1	[illegible]	6,0	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	3,[illegible]
[illegible]	3	6	5,2	[illegible]	6,0	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	4,
[illegible]	1	7	3,8	[illegible]	7,8	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	3,
[illegible] M.	3	5	5,6	[illegible]	2,1	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	8,0
[illegible] N.	19	6	1,9	[illegible]	3,3	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	1,[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	5,3	10,7	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]

VALEURS FSH mU/ml

										FSHo	
Sous pilules											
[illegible] M.	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	1,7	3,6	3,[illegible]	3,[illegible]	2,2	[illegible]	3,1	1,6
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
Arrêt de pilule												
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]

Tableau 3

riodes sous oestrogènes et en fin d'arrêt de traitement, n'est pas différente de celle observée en phase folliculaire du 1er groupe (tableau 1).

La réponse au LHRH, en revanche, est fortement augmentée et retardée pendant la période de traitement aux oestrogènes avec, à 120 min, un max $\triangle$ LH de 48,9 $\pm$ 9,4 mU/ml et de 10,4 $\pm$ 4,0 pour la FSH tandis que pour le test pratiqué en fin d'arrêt de traitement les réponses sont faibles et semblables à celles du 2ème groupe traité par les contraceptifs oraux combinée. Les valeurs moyennes sont représentées dans la figure 4 alors que les valeurs individuelles figurent dans le tableau 4.

II. Test au TRH

a) Premier groupe: cycle normal.

Alors que les valeurs basales de TSH plasmatiques ne diffèrent pas entre l'homme et la femme (13), la réponse TSH au TRH est plus importante chez la femme que chez l'homme (7). Dans les deux cas toutefois on observe une libération rapide de la TSH après l'injection de TRH avec une augmentation maximale dans le sang 20 à 30 minutes après l'injection. La réponse TSH au produit synthétique est semblable à celle utilisant le produit naturel.

Les tests au TRH ont été faits au cours du cycle menstruel chez les mêmes sujets que ceux utilisés pour les tests au LHRH, afin de savoir si les variations physiologiques cycliques de l'oestradiol et de la progestérone pouvaient modifier aussi la réponse TSH au TRH.

On constate que la valeur basale moyenne de TSH est légèrement mais non significativement diminuée pendant la phase lutéale: 1,8 $\pm$ 0,5 μU/ml par rapport à la phase folliculaire: 3,1 $\pm$ 0,6 μU (tableau 1). Ainsi malgré les grandes variations physiologiques des gonadotrophines, de l'oestradiol et de la progestérone, les valeurs basales de TSH ne changent pas de façon significative au cours du cycle. Les réponses TSH au TRH injecté au cours des trois phases du cycle sont indiquées dans le tableau 5 et la figure 5. Elles restent toutes, indépendemment de la phase du cycle, supérieures à celles obtenues chez un groupe d'hommes ($\triangle$ max TSH: 9,1 $\pm$ 1,4 μU/ml) (21). La réponse TSH au TRH diminue légèrement au cours du cycle mais non significativement. Etant donné la faible influence des varia-

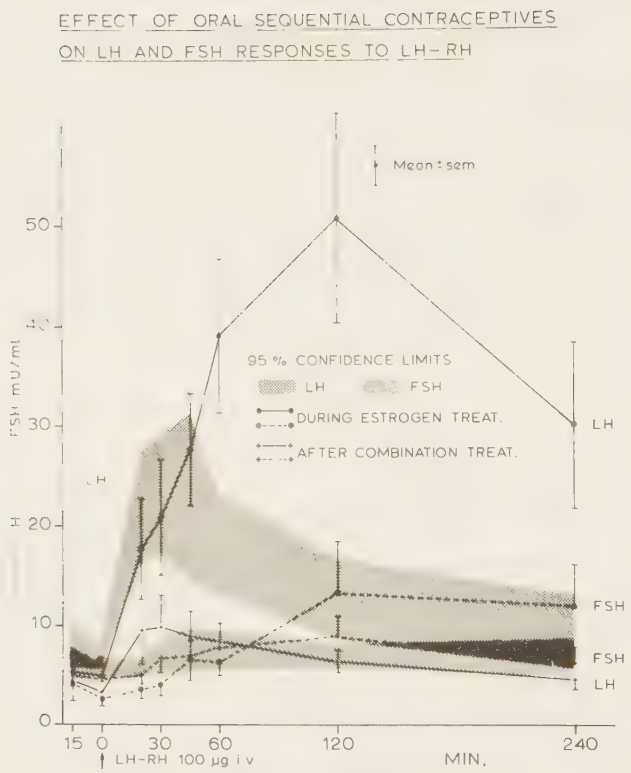

Figure 4

Action des contraceptifs oraux séquentiels sur les réponses LH - FSH au LHRH.

Les réponses exagérées et prolongées de LH et FSH au LHRH pendant la période du traitement par les oestrogènes sont particulièrement évidentes avec un maximum atteint à 120 minutes. Au cours de la période de traitement sous forme combinée les réponses sont en revanche diminuées par rapport au groupe contrôle testé en phase folliculaire (zone hachurée).

TEST AU LH-RH CHEZ DES FEMMES SOUS CONTRACEPTIFS ORAUX SEQUENTIELS

VALEURS LH mU/ml

Nom	Age	Jour du cycle	-15'	0'	20'	30'	45'	60'	[illegible]	240'	LHo	Δ max
Sous pilules oestrogéniques												
B.S.	26	11	10,6	10,7	38,5	-	52,5	70,0	[illegible]	[illegible]	[illegible]	
A.N.	25	12	2,8	2,1	11,7	13,5	27,3	29,5	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
P.J.	34	14	5,9	5,7	21,5	26,5	24,5	53,0	[illegible]	[illegible]	[illegible]	
C.B.	23	15	2,3	1,9	1,9	5,9	10,7	18,5	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
D.C.	23	12	3,0	3,2	9,7	15,1	24,2	34,0	[illegible]	[illegible]		
S.A.	21	14	1,9	3,1	12,7	17,3	22,2	29,5	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
Arrêt de pilule												
R.C.	23	7	1,8	1,4	-	0,8	[illegible]7	1,5	-	[illegible]	[illegible]	[illegible]
B.S.	26	6	7,8	5,5	26,5	26,0	21,8	[illegible]7,2	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
A.N.	25	5	2,1	1,7	5,5	5,1	[illegible]6,7	[illegible]6,7	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
P.J.	34	6	6,7	6,3	12,6	12,3	11,7	11,8	[illegible]	[illegible]	[illegible]	
C.B.	23	6	2,6	1,3	4,4	3,7	2,8	3,0	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
D.C.	23	6	5,4	3,5	9,7	9,7	7,8	7,9	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
S.A.	21	6	4,6	3,5	10,4	11,3	10,7	10,5	[illegible]	[illegible]6	[illegible]	[illegible]

VALEURS FSH mU/ml

											FSHo	
Sous pilules oestrogéniques												
B.S.	26	11	4,0	4,8	7,8	-	9,1	11,5	[illegible]2,8	12,2	[illegible]1	[illegible]
A.N.	25	12	12,5	3,8	3,5	1,4	[illegible]1,7	[illegible]8,1	[illegible]8,4	[illegible]8,7	[illegible]	[illegible]
P.J.	34	14	1,8	1,5	3,2	3,5	1,2	1,7	[illegible]1,8	12,7	[illegible]	[illegible]
C.B.	23	15	1,3	1,1	1,2	1,2	1,8	2,6	[illegible]1,4	[illegible]3,2	[illegible]1,2	[illegible]
D.C.	23	12	1,8	2,2	2,1	2,5	3,1	5,1	[illegible]6,3	[illegible]5,4	2,[illegible]	[illegible]1,2
S.A.	21	14	4,1	2,1	3,6	4,0	5,1	5,1	[illegible]5,8	[illegible]6,1	[illegible]5	[illegible]1
Arrêt de pilule												
R.C.	23	7	3,3	2,9	3,0	2,2	2,5	2,9	-	[illegible]3,1	[illegible]1,1	[illegible]1
B.S.	26	6	9,5	9,4	8,0	12,3	13,8	15,0	15,5	[illegible]11,7	[illegible]9,1	[illegible]6,[illegible]
A.N.	25	5	2,6	3,2	3,4	7,2	6,4	7,9	8,0	[illegible]1,3	[illegible]5,[illegible]	[illegible]1
P.J.	34	6	9,0	8,2	9,0	9,8	11,0	11,0	12,4	[illegible]10,2	[illegible]8,6	[illegible]2,[illegible]
C.B.	23	6	2,2	1,7	3,1	3,0	1,7	3,2	3,4	[illegible]1,7	[illegible]1,[illegible]	[illegible]1
D.C.	23	6	2,9	3,1	3,6	3,6	3,2	4,0	3,2	[illegible]1,9	[illegible]2,[illegible]	[illegible]1,[illegible]
S.A.	21	6	6,8	5,4	5,5	8,9	[illegible]8,0	10,5	10,5	[illegible]7,7	[illegible]6,1	[illegible]3,[illegible]

Tableau 4

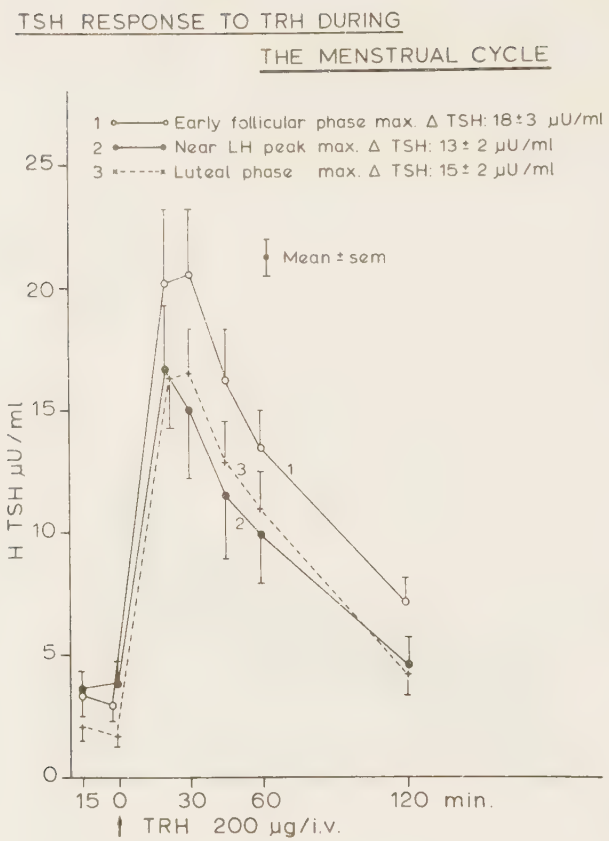

Figure 5

Réponse TSH au TRH au cours du cycle menstruel.
Les tests TRH ont été effectués 1) en phase folliculaire, 2) près du pic de LH, 3) en phase lutéale. Les réponses TSH au cours de ces différentes périodes ne sont pas significativement différentes.

TEST AU TRH CHEZ DES FEMMES NORMALES

VALEURS TSH µU/ml

Nom	Age	Jour du cycle	-15'	0'	20'	30'	45'	60'	120'	TSHo	Δ max
Phase folliculaire											
R.M.	25	10	-	3,4	34,0	35,7	-	20,8	8,2	3,4	32,3
B.C.	23	4	3,6	2,6	4,3	5,7	6,5	3,7	1,9	3,1	3,4
V.T.	23	6	6,6	3,7	35,0	34,5	25,0	21,0	10,7	5,1	29,8
L.G.	25	5	1,3	1,2	16,5	14,5	18,5	13,0	6,0	0,9	17,3
P.Y.	18	4	2,0	2,4	23,5	23,0	15,8	11,5	7,2	2,2	21,3
D.J.	24	4	6,3	5,8	18,0	18,5	18,8	14,9	10,8	6,0	12,7
P.M.	22	4	1,5	1,3	11,0	12,5	10,5	8,9	4,4	1,1	11,1
T.F.	26	7	2,3	2,8	19,0	20,0	18,5	13,8	8,0	2,5	17,4
Autour du pic de LH											
R.M.	25	16	3,3	3,7	16,6	15,8	12,5	10,8	5,6	3,5	13,1
B.C.	23	14	1,6	2,0	7,3	8,0	6,8	6,1	3,9	1,8	6,2
V.T.	23	14	5,0	4,6	28,5	28,0	24,2	18,5	10,7	4,8	23,7
P.Y.	18	14	0,8	2,0	8,2	7,4	4,3	4,2	1,0	1,2	7,0
D.J.	24	14	8,8	9,4	25,3	8,6	5,1	5,6	0,7	9,1	16,2
P.M.	22	14	1,1	1,1	9,1	-	6,8	7,2	1,8	0,6	8,5
T.F.	26	16	4,4	5,2	21,5	22,0	20,6	16,8	8,3	4,8	17,2
Phase lutéale											
R.M.	25	22	3,3	3,1	15,0	15,8	10,7	7,0	1,5	1,2	11,6
B.C.	23	21	1,3	0,9	5,7	8,6	3,4	3,6	2,3	1,1	7,2
V.T.	23	24	1,3	1,0	25,0	25,5	-	17,0	8,3	1,1	24,3
L.G.	25	26	4,7	3,6	20,0	19,0	16,4	18,2	1,2	4,1	15,8
P.Y.	18	20	0,8	2,5	16,0	13,5	11,5	7,6	4,0	1,4	11,5
D.J.	24	21	1,4	0,5	20,6	20,2	-	14,2	7,3	0,9	19,7
P.M.	22	23	1,1	1,1	8,5	10,0	8,2	6,8	3,1	0,6	9,4
T.F.	26	25	0,8	0,8	20,2	20,0	14,9	12,8	5,8	0,4	19,8

Tableau 5

influence des variations cycliques des stéroïdes sur la réponse TSH au TRH, l'effet de doses non physiologiques et constantes d'oestrogènes et de progestérone telles qu'on les trouve dans les contraceptifs oraux a aussi été examiné.

b) Deuxième groupe: traitement par les contraceptifs oraux combinés.

Dans ce groupe, les valeurs basales de TSH au cours des deux périodes, celle sous traitement $1,7 \pm 0,3$ µU/ml et celle pendant l'arrêt de traitement $1,6 \pm 0,2$ µU/ml sont significativement plus basses que celles du groupe contrôle ($p < 0,005$, tableau et fig. 6). Les réponses TSH au TRH: augmentation maximale de $11,5 \pm 1,8$ µU/ml pendant la période de traitement et de $10,7 \pm 1,5$ µU/ml pendant la période d'arrêt, sont aussi significativement plus basses que celles observées dans le groupe contrôle au cours des différentes phases du cycle ($p < 0,005$). Les valeurs individuelles sont représentées dans le tableau 6.

Pendant la période d'arrêt aussi bien les valeurs basales de TSH que les réponses TSH au TRH ne sont pas différentes de celles sous traitement suggérant ainsi que cette courte interruption du traitement n'est pas suffisante pour supprimer l'inhibition des stéroïdes sexuels exogènes au niveau hypothalamo-hypophysaire.

c) Troisième groupe : traitement par les contraceptifs oraux séquentiels.

Ce traitement comprend trois périodes, une oestrogénique, une combinée et une d'arrêt de traitement. Au cours des deux périodes: oestrogénique et pendant l'arrêt de traitement, la moyenne des valeurs de TSH et de celle des réponses TSH au TRH ne sont pas différentes des valeurs du premier groupe de femmes contrôles. Le tableau 7 représente les valeurs individuelles et la figure 6 la moyenne des réponses TSH au TRH.

III. Réponses des glandes périphériques au LHRH et TRH.

Les glandes périphériques gonades et thyroïde répondent secondairement à la stimulation hypophysaire par les releasing hormones. En effet,

comme on le voit dans le tableau 8, les taux plasmatiques des stéroïdes: 17 β oestradiol et la progestérone sont augmentés de manière significative 4 heures après l'injection de LHRH lorsque cette dernière est effectuée en phase lutéale. En phase folliculaire en revanche il n'y a pas de modification de la progestérone mais bien des oestrogènes.

En ce qui concerne la réponse de la thyroïde, on observe que les T_4 totale, libre ainsi que la T_3 augmentent significativement deux heures après l'injection de TRH. Pour le groupe de sujets sous traitement de contraceptifs oraux, la valeur de base de T_4 totale est augmentée alors que la fraction dialysable de T_4 et la T_4 libre sont abaissées, cependant elles augmentent aussi normalement deux heures après l'injection de TRH de même que la T_3 mais pas la T_4 totale.

DISCUSSION

I. Test au LHRH

L'injection de LHRH induit une stimulation rapide de la sécrétion de LH dont l'augmentation maximale dans le plasma se situe 30 minutes après l'injection. La réponse FSH inconstante, faible et retardée avec un maximum d'augmentation le plus souvent à 60 minutes, suggère l'existence d'une hormone hypothalamique spécifique de FSH et/ou d'un seuil de sensibilité différent des récepteurs gonadotropes au LHRH. Ce problème reste ouvert malgré la mise en évidence par N.G. Johansson et coll (25) d'un FSH-RH.

Alors que chez l'homme on note que la réponse LH - mais non FSH - est proportionnelle à la dose injectée plus particulièrement entre 10 et 200 µg, chez la femme on observe que l'intensité de la réponse hypophysaire au LHRH varie au cours du cycle menstruel. La réponse maximale se situe au moment de l'ovulation, elle diminue progressivement en phase lutéale et elle est la plus faible pendant le début de la phase folliculaire. Ces résultats confirment ceux obtenus par d'autres groupes (26, 27, 11, 28)

EFFECT OF ORAL CONTRACEPTIVE
TREATMENT ON TSH RESPONSE TO TRH.

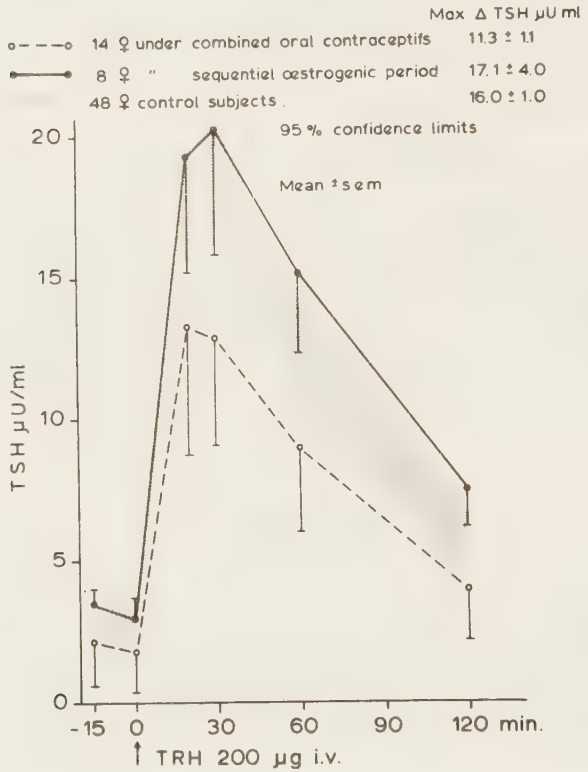

Figure 6

Action des contraceptifs oraux sur la réponse TSH au TRH.
On note que le traitement par les contraceptifs oraux combinés provoque une diminution significative de la réponse TSH au TRH par rapport au groupe contrôle sans contraceptifs tandis que le traitement par les contraceptifs séquentiels ne modifie pas cette réponse.

TEST AU TRH CHEZ DES FEMMES SOUS CONTRACEPTIFS ORAUX COMBINES

VALEURS TSH µU/ml

Nom	Age	Jour du cycle	-15'	0'	20'	30'	45'	60'	120'	TSHo	Δ max
Sous pilules											
E.M.	22	14	2,0	1,1	12,2	13,0	10,3	8,9	5,8	1,5	11,4
P.I.	23	21	-	2,6	8,9	8,6	-	5,2	3,3	2,6	6,3
E.F.	21	14	0,8	0,8	13,9	12,4	9,5	8,2	4,6	0,4	13,5
W.D.	23	14	2,8	2,0	17,5	20,0	16,2	15,5	6,2	2,4	17,6
F.N.	19	14	0,8	0,8	17,0	15,0	11,9	9,2	1,2	0,4	16,6
D.P.	39	15	3,4	1,3	17,0	16,0	15,0	13,3	5,8	2,3	14,6
P.C.	23	13	1,1	1,1	-	14,8	12,5	-	4,9	0,6	14,2
E.B.	23	14	-	2,0	5,1	6,0	-	4,6	3,3	2,0	4,0
R.A.	24	13	2,0	1,2	13,1	9,3	-	7,3	4,0	1,6	9,7
V.A.	22	10	0,6	0,6	13,7	-	-	8,2	1,3	0,6	13,1
Arrêt de pilule											
E.M.	22	6	1,3	0,8	15,6	16,5	13,3	10,6	5,9	1,0	15,4
P.I.	23	6	0,8	0,8	6,9	5,7	3,3	2,6	0,8	0,4	6,5
E.F.	21	6	2,5	2,1	17,4	17,6	13,3	10,4	3,7	2,3	15,3
W.D.	23	7	1,5	0,8	11,4	12,2	12,5	8,9	5,1	1,2	11,3
F.N.	19	6	0,8	0,8	8,7	7,5	6,0	3,7	1,6	0,6	8,1
K.R.	25	7	0,7	0,7	1,2	1,7	0,7	1,5	0,7	0,3	1,4
D.P.	39	7	2,8	2,0	17,0	14,5	12,0	11,4	5,8	2,4	12,1
P.C.	23	6	1,1	1,1	14,5	14,3	11,7	9,7	3,8	0,6	13,9
S.G.	24	6	-	2,0	14,5	16,0	-	10,6	6,9	2,0	14,0

Tableau 6

TEST AU TRH CHEZ DES FEMMES SOUS CONTRACEPTIFS ORAUX SEQUENTIELS

VALEURS TSH µU/ml

Nom	Age	Jour du cycle	-15'	0'	20'	30'	45'	60'	120'	TSHo	Δ max
Sous pilules oestrogéniques											
R.C.	23	7	2,3	3,7	15,9	17,9	15,7	14,7	8,1	3,0	14,9
B.S.	26	11	2,8	1,7	11,0	10,6	10,2	9,2	4,7	2,2	8,7
A.N.	25	12	7,0	4,9	39,0	42,5	38,0	31,5	14,3	5,9	36,5
P.J.	34	14	3,7	5,2	15,8	17,2	14,0	12,3	6,7	4,4	12,7
C.B.	23	15	2,9	2,1	5,7	5,1	5,2	5,5	4,0	2,5	3,2
D.C.	23	12	2,9	1,1	10,6	10,0	10,2	9,4	5,0	2,0	8,6
S.A.	21	14	2,5	1,9	23,3	22,4	15,6	13,6	5,6	2,2	21,1
T.F.	25	13	2,0	1,5	22,9	28,0	-	19,8	10,2	1,7	25,3
Arrêt de pilule											
R.C.	23	6	5,8	7,7	22,0	23,5	22,5	19,5	12,6	6,7	16,7
B.S.	26	6	1,9	2,7	11,5	11,4	9,4	8,0	4,6	2,3	9,2
A.N.	25	5	8,4	6,6	48,0	48,5	40,5	35,5	17,0	7,5	41,0
P.J.	34	6	5,3	5,9	19,0	18,3	16,7	14,3	7,4	5,6	13,4
C.B.	23	6	2,6	1,8	5,8	5,4	5,9	6,0	4,1	2,2	3,8
D.C.	23	6	2,1	0,8	7,3	7,3	7,2	6,7	3,2	1,2	6,0
S.A.	21	6	4,4	3,4	33,0	31,0	26,5	18,5	9,5	3,9	29,1

Tableau 7

TEST TRH (200 µg iv)

	T_4 totale µg/100 ml		T_4 libre ng/100 ml		T_3 ng/100 ml	
	0	120	0	120	0	120 min
a) Au cours du cycle menstruel (21)	6.8 ± 0.4	8.0 ± 0.4	2.0 ± 0.1	2.6 ± 0.1	131 ± 4	180 ± 7
b) Sous contraceptifs oraux (21)	8.3 ± 0.5	9.4 ± 0.4	1.6 ± 0.1	2.4 ± 0.2	138 ± 3	189 ± 8

m ± sem

TEST LHRH (100 µg iv)

	17 β Oestradiol pg/ml			Progestérone pg/ml		
a) Phase folliculaire	0	120	240	0	120	240 min
M.R.	47	65	99	300	410	640
L.G.	25	44	76	690	590	635
Ch.G.	92	102	110	550	600	500
C.B.	40	51	59	55	60	60
M.P.	35	39	75	2000	1850	1500
m ± sem	47.8 ± 11.6	60.2 ± 11.3	83.8 ± 9.2	719 ± 343	702 ± 343	667 ± 237
b) Phase lutéale						
M R.	145	200	202	5900	7300	9300
L.G.	200	225	344	10600	11050	16600
Ch.G.	98	94	136	7100	8150	11200
C.B.	60	63	70	3870	4250	5850
M.P.	160	185	220	3700	4300	7500
J.D.	45	70	81	1400	1200	1600
m ± sem	118 ± 25	139 ± 30	175 ± 12	5428 ± 1336	6041 ± 1452	8675 ± 2116

( ) nombre de cas

Tableau 8

Il apparaît ainsi de cette réponse est en relation avec les variations des taux d'oestradiol au cours du cycle. En effet sa concentration est faible en début de phase folliculaire, présente un pic important au moment de l'ovulation et des taux élevés pendant la phase lutéale (Fig. 1) (29).

Chez l'homme chez lequel des taux faibles et constants d'oestrogènes sont observés (30), la réponse LH à 100 µg de LHRH est de 30,1 ± 5,5 mU/ml. Elle est donc moins importante que chez la femme en période d'ovulation et en phase lutéale et ne varie pratiquement pas au cours de la vie. L'injection à l'homme de faibles doses d'oestrogènes cependant provoque une augmentation de la réponse LH au LHRH (31). Une action stimulante semblable de l'oestradiol a été observée chez le rat (32). Chez la femme avec aménorrhée secondaire, l'injection d'oestradiol diminue au contraire la sensibilité de l'hypophyse au LHRH (33). Il est toutefois important de souligner que l'action positive ou négative de l'oestradiol sur les réponses LH-FSH au LHRH dépend essentiellement des doses.

Dans cette étude, le groupe des femmes traitées par des contraceptifs oraux séquentiels a révélé que pendant la première phase de traitement (apport exogène d'ethynil oestradiol) la réponse gonadotrope était alors accrue alors que par le traitement sous forme combinée (oestrogènes et progesterone) la réponse était nettement inhibée. Ces résultats confirment donc le rôle positif de l'oestradiol à faibles doses sur, soit l'augmentation de la sensibilité des récepteurs hypophysaires au LHRH, soit une action directe sur les cellules gonadotropes, soit sur la sécrétion elle-même du LHRH au niveau hypothalamique.

Ce problème d'une action biphasique de l'oestradiol sur la sécrétion de LH-FSH n'est pas seulement observé au cours des tests dynamiques au LHRH mais représente la base même de toute la régulation cyclique de la femme.

En effet la brusque élévation puis diminution d'oestradiol 24 à 36 heures avant l'ovulation est responsable de la libération massive de LH, provoquent le pic plasmatique de LH. Ce dernier peut être aussi obtenu ar-

tificiellement après l'arrêt de l'administration d'ethynil oestradiol pendant le milieu de la phase folliculaire (34, 35) tandis que les taux élevés et relativement constants d'oestradiol associés à ceux de progesterone observés pendant la phase lutéale inhibent la sécrétion des gonadotrophines dont les taux plasmatiques sont bas pendant cette période (fig. 1). Cette inhibition est toutefois faible à ces taux physiologiques puisque une dose exogène de LHRH est capable de libérer LH et FSH, tandis que des taux plus élevés et constants de ces deux hormones comme ceux contenus dans les contraceptifs oraux combinés utilisés dans cette étude inhibent cette réponse, et même la semaine d'arrêt n'est pas suffisante pour lever cette inhibition hypophysaire par les stéroïdes. Il est probable que l'injection de plus fortes doses de LHRH serait suivie d'une stimulation des gonadotrophines. C'est ce qu'ont obtenu Vandenberg et coll (36) avec 150 µg de LHRH.

L'action des stéroïdes sexuels au niveau hypothalamique et hypophysaire est donc essentiellement dépendante des doses: de faibles doses peuvent avoir une action positive tandis que de fortes doses ont une action négative inhibitrice sur la sécrétion des gonadotrophines. Le récent travail de Ruye (37) montre une action inhibitrice de l'oestradiol 17β donné le 2ème jour du cycle à des doses physiologiques semblables à celles trouvées au moment du pic ovulatoire. Ce résultat semble indiquer que l'action positive de l'oestradiol sur la sécrétion des gonadotrophines en phase folliculaire tardive n'est pas seulement due à la concentration d'oestradiol mais nécessite encore d'autres facteurs. Ces derniers sont soit le développement d'un plus grand nombre de récepteurs cellulaires, soit l'augmentation d'autres stéroïdes sexuels tels que 17 OH progesterone, testostérone (28) et même peut être l'intervention de l'axe hypophyso-corticosurrénalien (38).

En phase lutéale en tous les cas, oestradiol et progesterone agissent en synergisme alors que de fortes doses de progesterone (3 mg i.v.) sont capables de supprimer la réponse LH au LHRH comme l'ont montré Thomson et coll (33).

Les réponses FSH au LHRH sont plus variables et d'une façon gé-

nérale moins importantes et retardées avec un maximum variable entre 45 et 120 minutes. Cependant, là aussi, le rôle régulateur des oestrogènes n'est pas négligeable. La décharge oestrogénique précédant le pic ovulatoire de LH provoque une réponse au LHRH significativement plus importante de FSH avec $\triangle$ max FSH: $7,6 \pm 1,9$ mU/ml que pendant les phases folliculaire et lutéale où elles sont faibles.

L'apport exogène d'oestrogènes à des taux supraphysiologiques comme par le traitement aux contraceptifs séquentiels provoque une réponse importante de FSH avec un $\triangle$ max FSH: $10,4 \pm 4,0$ mU/ml. La progestérone semble jouer en revanche un rôle inhibiteur sur la réponse FSH. En phase lutéale ainsi que sous traitement par les contraceptifs oraux combinés les réponses FSH sont faibles.

L'action inhibitrice de la progestérone sur la réponse FSH au LHRH semble très rapide, puisque chez deux sujets sous traitement par les contraceptifs séquentiels, la réponse FSH au LHRH injecté après une prise unique de comprimé combiné donne déjà des valeurs diminuées identiques à celles obtenues à la fin de la période du traitement combiné avec un $\triangle$ max FSH: $2,9 \pm 1,8$ mU/ml. C'est également le progestatif utilisé dans les contraceptifs oraux qui suppriment le pic de LH (39, 40, 41, 42).

En ce qui concerne la réponse des stéroïdes sexuels à la stimulation gonadotrophique par le LHRH, elle est tardive puisque 4 heures seulement après l'injection du LHRH au cours de la phase lutéale l'E_2 et la progestérone augmentent de manière significative. Au début de la phase folliculaire seule la E_2 est modifiée.

Ce travail n'apporte aucune certitude quant à l'existence ou non d'une hormone hypothalamique FSH-RH spécifique de FSH. Mais les réponses faibles et retardées de FSH au LHRH pourraient parler en faveur de son existence (25)

De toute manière le LHRH est spécifique des gonadotrophines, les autres hormones hypophysaires TSH, STH, ACTH et prolactine n'étant pas modifiées après l'injection de LHRH (43).

II. Test TRH

L'injection de TRH i.v. induit une sécrétion rapide de TSH dont l'augmentation maximale se situe entre 20 et 30 minutes. La réponse TSH est proportionnelle à la dose injectée mais elle est plus intense chez la femme que chez l'homme (7, 9, 44). Cette différence entre les deux sexes suggère que les stéroïdes sexuels et en particulier les oestrogènes pourraient influencer la sensibilité de l'hypophyse au TRH. La TSH plasmatique augmentée chez les hommes traités par l'ethynil d'oestradiol (45) ainsi que la réponse TSH au TRH accrue chez les hommes et dans une moindre mesure chez les femmes traitées par les oestrogènes (46, 47) parleraient en faveur de cette hypothèse. Toutefois les valeurs basales de TSH ne diffèrent pas entre l'homme et la femme (13).

Dans cette étude, les variations physiologiques des oestrogènes au cours du cycle menstruel n'ont pas influencé de manière significative la réponse TSH au TRH, elle tend au contraire à diminuer en phase lutéale mais contrairement aux résultats de Sanchez-Franco (48) cette différence n'est pas significative. Cependant dans leur étude ils n'ont pas pratiqué chez les mêmes sujets le test TRH en phase folliculaire et celui en phase lutéale, alors que dans ce travail, les mêmes sujets ont été testés trois fois au cours d'un même cycle menstruel ce qui a permis une analyse statistique par paire qui s'est révélée non significative. Cette divergence de résultats reste donc inexpliquée.

L'apport exogène de quantités constantes et élevées d'oestrogènes et de progestatifs, comme ceux contenus dans le traitement par les contraceptifs oraux combinés, ont inhibé significativement aussi bien la sécrétion basale de TSH que la réponse TSH au TRH dont le $\triangle$ max TSH devient semblable à celui observé chez l'homme.

L'apport de plus faibles doses d'ethynil oestradiol (50 µg) au cours du traitement par les contraceptifs oraux séquentiels n'a influencé ni la sécrétion basale, ni la réponse TSH au TRH. Il semble donc que les progestatifs aient une légère action inhibitrice au niveau hypophysaire, action inhibitrice qui pourrait être semblable à celle exercée sur la fonction thyroï-

dienne par les glucocorticoïdes à fortes doses (49, 50, 51).

La stimulation hypophysaire par les releasing hormones entraîne secondairement la stimulation des gonades et de la thyroïde. Une augmentation significative de l'oestradiol et de la progesterone est observée quatre heures après l'injection de LHRH lorsque cette dernière est faite au cours de la phase lutéale mais non pendant le début de la période folliculaire.

De même les T_4 totale et libre et la T_3 augmentent significativement deux heures après l'injection de TRH (tableau 8) (52). Le traitement par les contraceptifs oraux entraîne une augmentation de la T_4 basale, modification due à l'action stimulante des oestrogènes sur la synthèse de thyroxin binding globulin (TBG) (53). Malgré ce taux élevé de la T_4 basale cette dernière augmente encore sous l'effet du TRH, montrant que la thyroïde est encore capable de répondre à une stimulation exogène. Augmentation qui n'est toutefois pas significative. La T_4 libre qui est, en revanche, abaissée dans le groupe des sujets sous contraceptifs oraux, augmente aussi après TRH ainsi que la T_3 totale dont le taux initial, contrairement à la T_4, n'est pas modifié par l'administration des contraceptifs oraux.

CONCLUSIONS

La régulation hypothalamo-hypophysaire de la thyroïde et des gonades est complexe et très sensible, des variations même minimes des hormones périphériques modifient les seuils de cette dernière. Grâce à l'isolement et à la synthèse des releasing hormones, il est devenu possible de déterminer les niveaux de réponse hypophysaire en relation avec les différentes conditions pathologiques. Toutefois pour interpréter toute anomalie de cette régulation, il faut d'abord très bien connaître les limites et les facteurs qui peuvent la modifier. Dans cette étude nous constatons que chez la femme normale les réponses LH et FSH au LHRH varient beaucoup au cours du cycle menstruel indiquant une modification des seuils de sensibilité secondaire aux variations des stéroïdes sexuels. L'apport exogène de stéroïdes sous forme de contraceptifs oraux, par exemple, peut soit inhiber ces réponses (contraceptifs oraux combinés) soit les augmenter (contraceptifs séquentiels en phase oestrogénique). La réponse TSH au TRH est peu influencée par les variations cycliques endogènes des stéroïdes sexuels, mais des taux exogènes tels ceux contenus dans les contraceptifs oraux combinés inhibent partiellement cette réponse.

Il ressort de cette étude qu'avant d'étudier les perturbations des mécanismes de régulation de la thyroïde et des gonades en pathologie humaine il est indispensable de connaître toutes les conditions physiologiques qui modifient les seuils de sensibilité de ces régulations.

RESUME

Les interrelations entre l'axe hypothalamo-hypophysaire et les deux glandes périphériques: l'ovaire et la thyroïde ont été étudiées afin de mieux comprendre le mécanisme de régulation de ces deux fonctions endocriniennes.

Dans un premier temps, les valeurs basales plasmatiques des hormones hypophysaires (LH, FSH et TSH), des stéroïdes sexuels (oestrogènes et progestérone) et des hormones thyroïdiennes (Thyroxines totale et libre et Triiodothyronine) mesurées par essai radioimmunologique ont été déterminées chez la femme normale au cours du cycle menstruel (1er groupe) et chez la femme prenant des stéroïdes sexuels sous forme de contraceptifs oraux combinés (2ème groupe) et séquentiels (3ème groupe).

Dans un deuxième temps, on a examiné, chez ces mêmes sujets, la réponse hypophysaire aux hormones hypothalamiques de synthèse LHRH (100 µg iv) et TRH (200 µg iv) injectées soit au cours des trois périodes du cycle (folliculaire, périovulatoire ou lutéale), soit pendant le traitement et après l'arrêt de la prise des contraceptifs oraux combinés ou séquentiels.

L'injection de LHRH ou de TRH provoque une sécrétion rapide des hormones hypophysaires dont l'augmentation maximale dans le plasma se situe environ 30 minutes après l'injection. Les réponses des glandes périphériques sont plus tardives, variant de 2 à 4 heures.

a) Régulation hypothalamo-hypophysaire des ovaires.

Nous avons constaté que chez la femme normale non seulement les valeurs basales de LH-FSH et des stéroïdes sexuels présentent les variations typiques du cycle menstruel mais que les réponses LH et FSH au LHRH sont modifiées aussi au cours du cycle menstruel. Chez sept femmes testées au cours du cycle (phases folliculaire, lutéale et autour du pic de LH), l'augmentation maximum des réponses LH est la plus importante autour du pic de LH ($\triangle$ max 162 $\pm$ 49,0 mU/ml) ($\pm$ sem) et de façon

décroissante en phase lutéale (max $\triangle$ LH 44,0 $\pm$ 11,1 mU/ml) puis folliculaire (max $\triangle$ LH 15,0 $\pm$ 3,5 mU/ml). Les taux de base de FSH ainsi que la réponse max $\triangle$ FSH au LHRH sont faibles aux deux périodes folliculaire et lutéale alors qu'au moment du pic de LH la réponse au LHRH est plus prononcée (max $\triangle$ FSH 7,6 $\pm$ 1,9 mU/ml).

L'apport exogène de stéroïdes sexuels sous forme de contraceptifs oraux influence grandement ces paramètres, soit en les inhibant (contraceptifs oraux combinés) soit en les stimulant (contraceptifs séquentiels). Dans le 2ème groupe pendant la prise de pillules, non seulement les valeurs basales (LH 2,0 $\pm$ 0,5 mU/ml et FSH 2,7 $\pm$ 0,4 mU/ml) sont abaissées par rapport à celles de la phase folliculaire du 1er groupe contrôle mais aussi les réponses LH au LHRH (max $\triangle$ LH 4,9 $\pm$ 1,5 mU/ml). Pendant la semaine d'arrêt de traitement les valeurs basales retournent progressivement à la normale alors que les réponses gonadotropes au LHRH restent faibles.

Dans le 3ème groupe, sous contraceptifs oraux séquentiels, les valeurs basales de LH et de FSH pendant la période de traitement sous oestrogènes et en fin de semaine d'arrêt de traitement ne sont pas différentes de celles observées en phase folliculaire du 1er groupe. La réponse au LHRH est en revanche fortement augmentée pendant la période de traitement aux oestrogènes, avec un maximum tardif à 120' (max $\triangle$ LH 48,9 $\pm$ 9,4 mU/ml et un max $\triangle$ FSH 10,4 $\pm$ 4,0 mU/ml). Les réponses en fin de semaine d'arrêt de traitement sont faibles et semblables à celles observées dans le groupe 2 sous traitement.

b) Régulation hypothalamo-hypophysaire de la thyroïde

En ce qui concerne la régulation de la thyroïde, on constate que la réponse TSH au TRH est peu influencée par les variations cycliques endogènes des stéroïdes sexuels au cours du cycle menstruel alors qu'une administration à taux constants comme ceux contenus dans les contraceptifs surtout combinés en inhibent partiellement la réponse.

Chez la femme normale, les valeurs basales de TSH ne varient pas significativement au cours du cycle (phase folliculaire 3,1 $\pm$ 0,6 µU/ml;

phase lutéale $1,8 \pm 0,5$ et autour du pic de LH $3,7 \pm 1,1$). En revanche les réponses TSH au TRH diminuent légèrement mais de façon non significative au cours du cycle menstruel (phase folliculaire max $\triangle$ TSH $18,2 \pm 3,4$ µU/ml; phase lutéale max $\triangle$ TSH $15,2 \pm 2,0$; pic de LH max $\triangle$ TSH $13,1 \pm 2,4$ µU/ml).

Dans le 2ème groupe aussi bien les valeurs basales que les réponses TSH au TRH sont significativement plus basses que les valeurs correspondantes de la phase folliculaire du 1er groupe avec un max $\triangle$ TSH de $11,5 \pm 1,8$ µU/ml.

Les valeurs moyennes basales TSH du 3ème groupe ainsi que les réponses max $\triangle$ TSH au TRH ne sont pas différentes de celles de la phase folliculaire du 1er groupe.

c) Réponses des glandes périphériques

La réponse des ovaires résulte en une augmentation significative des taux plasmatiques des 17β oestradiol et progestérone en phase lutéale 4 heures après l'injection, alors qu'en phase folliculaire seuls la sécrétion de 17β oestradiol est significativement élevée déjà 2 heures après l'injection de LHRH.

La réponse de la thyroïde à la stimulation hypophysaire au TRH mesurée par les T_4 totale et libre ainsi que par la T_3 est nette 2 heures après l'injection de TRH chez les femmes contrôles ainsi que chez celles sous traitement par les contraceptifs combinés et séquentiels. Dans ces derniers groupes on note, en plus, une augmentation de la thyroxine totale basale due au traitement par les oestrogènes mais non de la T_3.

En conclusion nous constatons que la régulation hypothalamo-hypophysaire des ovaires chez la femme est complexe et très sensible; des variations même minimes des hormones périphériques peuvent modifier le seuil de sensibilité puisque les variations physiologiques et cycliques des stéroïdes sexuels sont responsables d'une sensibilité plus grande de l'hypophyse au LHRH alors que les stéroïdes sexuels donnés à taux constants et élevés inhibent cette réponse hypophysaire. Les oestrogènes donnés isolé-

ment et à taux faibles provoquent en revanche une réponse accrue au LHRH.

L'axe hypothalamo-hypophysaire de la thyroïde en revanche est moins sensible aux variations cycliques des stéroïdes sexuels et seul l'apport exogène de taux constants de stéroïdes sexuels sous forme de contraceptifs oraux combinés inhibe partiellement et modérément tant la sécrétion basale que la réponse TSH au TRH.

Il ressort de ce travail que pour interpréter convenablement, chez la femme, les tests dynamiques de l'axe hypothalamo-hypophysaire en ce qui concerne les ovaires et la thyroïde, il est nécessaire de connaître toutes les conditions physiologiques qui modifient le seuil de sensibilité de ces régulations.

SUMMARY

The interrelations of the hypothalamo-pituitary axis of two peripheral glands, the ovary and the thyroid, have been studied in order to gain a better understanding of the regulation mechanism of these endocrine functions.

In a first step, the plasma basal values of the pituitary hormones (LH, FSH, TSH), sex steroids (estrogens and progesterone) and thyroid hormones (total and free thyroxine and triiodothyronine), measured by radioimmunoassay, were determined in normal females during the menstrual cycle (1st group), and in females under sex steroid treatment given as combined (2nd group) and sequential (3rd group) oral contraceptives.

In a second step, the same subjects were examined with respect to their pituitary response to synthetic LHRH (100 µg i.v.) and TRH (200 µg i.v.) hypothalamic hormones injected either in the course of the three periods of the cycle (follicular, periovulatory or luteal phase), or during treatment and after interruption of combined or sequential oral contraceptive treatment.

The injection of LHRH or TRH induced a rapid stimulation of the pituitary hormones secretion whose maximum increase in the plasma was measured approximately 30 min after the injection. The responses of the peripheral glands occured between 2 and 4 hours later.

a) Hypothalamo-pituitary regulation of the ovarian function.

We found that normal females not only showed LH-FSH and sex steroid basal values with the typical variations of the menstrual cycle, but that LH and FSH responses to LHRH were significantly modified along the menstrual cycle. In 7 women tested during cycle (follicular, luteal phases and around the LH peak), the maximum increase of the LH responses was most important around the LH peak (max $\triangle$ 162,0 $\pm$ 49,0 mU/ml, $\pm$ sem), decreasing gradually through the luteal phase (max $\triangle$ LH 44,0 $\pm$ 11,1 mU/ml),

and reaching its lowest level in the follicular phase (max $\triangle$ LH $15,0 \pm 3,5$ mU/ml). FSH basal levels and the maximum FSH response to LHRH were weak in both follicular and luteal phases, the response to LHRH being more pronounced around the LH peak (max $\triangle$ FSH $7,6 \pm 1,9$ mU/ml).

Exogenous sex steroids given in the form of oral contraceptive drugs greatly influenced these parameters, either by inhibiting (combined oral contraceptives) or stimulating them (sequential contraceptives). In the 2nd group during oral drug intake, not only the basal LH ($2,0 \pm 0,5$ mU/ml) and FSH ($2,7 \pm 0,4$ mU/ml) values were lower, compared to those of the follicular phase of the first control group, but the LH responses to LHRH were lower as well (max $\triangle$ LH $4,9 \pm 1,5$ mU/ml).

During the week's interruption of treatment , basal values progressively returned to normal, gonadotropin responses to LHRH remaining low.

In the 3rd group, under sequential oral contraceptives, LH and FSH basal values during estrogen treatment as well as at the end of the week's interruption were not different from those observed during the follicular phase in the first group. Conversely, during the period's treatment with estrogens, the response to LHRH was markedly increased, with a late maximum at 120 min (max $\triangle$ LH $48,9 \pm 9,4$ mU/ml; max $\triangle$ FSH $10,x \pm 4,0$ mU/ml). At the end of the week's interruption of treatment, the responses were weak and similar to those observed in the 2nd group under combined oral contraceptive treatment.

b) Hypothalamo-pituitary regulation of thyroid function

As for thyroid regulation, the TSH response to TRH was shown to be little influenced by the endogenous cyclic variations of the sex steroids during the menstrual cycle, whereas administration of the latter at constant levels, similar to those contained in contraceptives, especially combined ones, induced a partially inhibited response.

In normal females, TSH basal values did not vary significantly in the course of the cycle (follicular phase : $3,1 \pm 0,6$ µU/ml; luteal phase:

$1,8 \pm 0,5$; and around LH peak: $3,7 \pm 1,1$). Nevertheless, the decrease of the TSH responses to TRH was slight and non-significant in the course of the menstrual cycle (follicular phase: max $\triangle$ TSH $18,2 \pm 3,4$ µU/ml; luteal phase: max $\triangle$ TSH $15,2 \pm 2,0$; LH peak: max $\triangle$ TSH $13,1 \pm 2,4$ µU/ml).

In the second group, basal values as well as TSH responses to TRH were significantly lower than the corresponding values of the follicular phase in the first group, with a max $\triangle$ TSH of $11,5 \pm 1,8$ µU/ml.

The mean TSH basal values of the third group and the max $\triangle$ TSH responses to TRH were not different from those of the control group.

c) Peripheral glands responses.

The ovarian response to LHRH resulted in an increase of 17β estradiol and progesterone secretion in the plasma during the luteal phase, 4 hours after injection, whereas, in the follicular phase, only the 17β estradiol secretion was significantly elevated already 2 hours after the LHRH injection.

The response of the thyroid to pituitary TRH stimulation, measured by total and free T_4 amd by T_3, was clear 2 hours after TRH injection in control females as well as in subjects under combined and sequential contraceptive treatment. In addition, the latter groups displayed an increase in basal total thyroxine due to the estrogen treatment, but not in T_3.

In conclusion, it has been observed that, in females, the hypothalamopituitary regulation of the ovary is extremely complex and delicate; even minute variation of the peripheral hormones are able to modify the threshold of sensitivity of the axis, since physiological and cyclic variations of the sex steroids are responsible for the greater sensitivity of the pituitary to LHRH, whereas sex steroids administered at constant and high doses inhibit this pituitary response. Conversely, estrogens given singly at low doses induce an increased response to LHRH.

The hypothalamo-pituitary axis of the thyroid, on the contrary, is less sensitive to cyclic variations of sex steroids, ans only exogenous constant levels of sex steroids given in the form of combined oral contraceptives

partially and moderately inhibit basal secretion and TSH response to TRH as well.

In order to interpret correctly, in women, the dynamic tests of the hypothalamo-pituitary axis as far as ovary and thyroid are concerned, this study shows that it is necessary to have a clear knowledge of all the physiological conditions that modify the sensitivity threshold of these regulations.

REFERENCES

1. R.S. Yalow et S.A. Berson:
Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. J. Clin. Invest. 1960, 39, 1157-1175.

2. A.V. Schally, T.W. Redding, C.Y. Bowers et J.F. Barrett:
Isolation and properties of porcine thyrotropin-releasing hormone. J. Biol. Chem. 1960, 244, 4077-4088.

3. R. Burgus, T.F. Dunn, D.M. Desiderio, D.N. Ward, W. Vale, R. Guillemin, A.M. Felix, D. Gillessen et R.O. Studer:
Biological activity of synthetic polypeptide derivatives related to the structure of hypothalamic TRF. Endocrinology 1970, 86, 573-582.

4. C.Y. Bowers A.V. Schally, F. Enzmann, J. Boler e. K. Folkers:
Porcine thyrotropin releasing hormone is (Pyro) Glu-His-Pro (NH). Endocrinology 1970, 86, 1143-1153.

5. A.V. Schally, R.M.G. Nair, T.W. Redding et A. Arimura:
Isolation of the luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone-releasing hormone from porcine hypothalami. J. Biol. Chem. 1971, 246, 7230-7236.

6. H. Sievertsson, J.K. Chang, C. Gobentoft, B.L. Currie, K. Folkers et C.Y. Bowers:
Synthesis of the luteinizing releasing hormone of the hypothalamus and its hormonal activity. Biochem. Biophys. Res. Com. 1971, 44, 1566-1571.

7. T. Lemarchand-Béraud, B.R. Scazziga, A. Genazzani, B. Enderlé, P. Burkardt et A. Vannotti:
Réponse hypophysaire au TRH (thyrotropin releasing hormone) chez les sujets normaux. Utilité du test au TRH dans les affections thyroïdiennes. Schweiz. med. Wschr. 1973, 103, 831-840.

8. T. Lemarchand-Béraud et J. Gomez:
Dosage radio-immunologique des gonadotropines plasmatiques; problèmes de spécificité. Schweiz. med. Wschr. 1971, 101, 1108-1113.

9. B.J. Ormston, R.J. Cryer, R. Garry, G.M. Besser et R. Hall:
Thyrotrophin-releasing hormone as a thyroid-function test. Lancet, 1971, July 3, 10-14.

10. K. Thomas, J. Donnez et J. Ferin:
LH and FSH releasing potency of the synthetic decapeptide in human beings. Contraception 1972, 6, 55-64.

11. P. Franchimont, H. Becker, Ch. Ernould, Ch. Thys, A. Demoulin, J.P. Bourguignon, J.J. Legros et J.C. Valcke:
The effect of hypothalamic luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) on plasma gonadotrophin levels in normal subjects. Clin. Endocr. 1974, 3 , 27-39.

12. A. J. Kastin, C. Gual, et A.V. Schally:
Clinical experience with hypothalamic releasing hormones. Part. 2 Luteinizing Hormone-Releasing Hormone and other Hypophysiotropic Releasing Hormones. Recent Progr. Hormone Res. 1972, 28, 201-227.

13. T. Lemarchand-Béraud, M. Griessen et B.R. Scazziga:
Clinical significance of LATS and TSH in the blood. Ann. Clin. Res. 1972, 4 , 121-137.

14. L.E. Braverman, A.G. Vagenakis, A.E. Foster, et S.H. Ingbar:
Evaluation of a simplified technique for the specific measurement of serum thyroxine concentration. J. Clin. Endocr. 1971, 32 , 497-502.

15. J.H. Oppenheimer, R. Squee, M.I. Surks et H. Hauer:
Binding of thyroxine by serum proteins evaluated by equilibrium dialysis and electrophoretic techniques. Alterations in non-thyroidal illness. J. Clin. Invest. 1963, 42, 1769-1782.

16. A. Burger, C. Sakoloff, V. Staeheli, M.B. Vallotton and S.H. Ingbar:
Radioimmunoassays of 3, 5, 3' - Triiodo-L-thyronine with and without prior extraction step.

17. G. Magrini et J.P. Felber:
Radioimmunoassay of steroid hormones. In: clinical biochemistry - Principles and methods, ed. H.Ch. Curtins, M. Roth . Vol. 1, p. 784, 1973.

18. J. Martin:
Notions de base en mathématiques et statistiques. Ed. Gauthier et Villars, Paris 1967.

19. C.H. Mortimer, G.M. Besser, A.S. McNeilly, W.M.G. Tunbridge, A. Gomez-Pan et R. Hall:
Interaction between secretion of the gonadotrophins, prolactin, growth hormone, thyrotrophin and corticosteroids in man: the effects of LH/FSH-RH, TRH and hypoglycaemia alone and in combination. Clin. Endocr. 1973, 2 , 317-326.

20. R. Guillemin:
Physiology and chemistry of the hypothalamic releasing factors for gonadotropins: a new approach to fertility control. Contraception 1972, 5, 1-19.

21. A.J. Kastin, A.V. Schally, C. Gual, A.R. Midgley, Jr., M.C. Miller III et A. Cabeza: Dose-response relationship of luteinizing hormone to luteinizing hormone-releasing hormone in man. J.Clin.Invest. 1971, 50 , 1551-1553.

22. A.J. Kastin, A.V. Schally , D. Gonzalez-Barcena, D.H. Coy, M.C. Miller, H. Porias et D.S. Schalch: Clinical comparison of natural LH-RH, synthetic LH-RH, and two analogues of LH-RH. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1974, 38, 801-804.

23. R. Rebar, S.S.C. Yen, G. Vandenberg, F. Naftolin, Y. Ehara, S. Engblom, K.J. Ryan, J. Rivier, M.Amoss et R. Guillemin: Gonadotropin responses to synthetic LRF: dose response relationship in men. J.Clin. Endocrinol. Metab. 1973, 36, 10-16.

24. E. Haug et P. Torjesen: Effect of synthetic luteinizing hormone- and follicle stimulating hormone - releasing hormone (LH/FSH-RH) on serum levels of LH, FSH, thyrotrophin (TSH) and growth hormone (HGH) in normal male subjects. Acta Endocr. 1973, 73, 465-474.

25. K.N.G. Johansson, B.L. Currie, K. Folkers et C.Y. Bowers: Biosynthesis and evidence for the existence of the follicle stimulating hormone releasing hormone. Biochem. Biophys. Res.Com. 1973, 50 , 8-13.

26. S.J. Nillius et L. Wide: Variation in LH and FSH response to LH-releasing hormone during the menstrual cycle. J. Obstet. Gynaec. Brit. Commonwealth, 1972, 79, 865-873.

27. S.S.C. Yen, G. Vandenberg, R. Rebar et Y. Ehara: Variation of pituitary responsiveness to synthetic LRF during different phases of the menstrual cycle. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1972, 35, 931-934.

28. K. Thomas, M. Cardon, J. Donnez et J. Ferin: Changes in hypophyseal responsiveness to synthetic LH-RH during the normal menstrual cycle in women. Contraception 1973, 7, 289-297.

29. G.E. Abraham, W.D. Odell, R.S. Swerdloff et K. Hopper: Simultaneous radioimmunoassay of plasma FSH, LH, progesterone, 17-hydroxyprogesterone and estradiol-17β during the menstrual cycle. J. Clin. Endocr. 1972, 34, 312-318.

30. K.M. Pirke et P. Doerr: Age related changes and interrelationships between plasma testosterone, oestradiol and testosterone-binding globulin in normal adult males. Acta Endrocr. 1973, 74, 792-800.

31. A.J. Kastin, A.V. Schally, C. Gual et A. Arimura:
Release of LH and FSH after administration of synthetic LH-releasing hormone. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1972, 34, 753-756.

32. L. Debeljuk, A. Arimura et A.V. Schally:
Effect of estradiol and progesterone on the release induced by LH releasing hormone (LH-RH) in intact diestrous rats and anestrous ewes. Proc. Soc. exp. Biol. med. 1972, 139, 774-777.

33. I.E. Thompson, J. Arfania, M.L. Taymor:
Effects of estrogens and progesterone on pituitary response to stimulation by luteinizing hormone-releasing factor. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1973, 37, 152-155.

34. S.S.C. Yen et C.C. Tsai:
Acute gonadotropin release induced by exogenous estradiol during the mid-follicular phase of the menstrual cycle. J. Clin. Endocr. 1972, 34, 298-305.

35. S.E. Monroe, R.B. Jaffe et A.R. Midgley, jr.:
Regulation of human gonadotropins. XII. Increase in ser um gonadotropins in response to estradiol. J. Clin. Endocr. 1972, 34, 342-347.

36. G. Vandenberg, G. DeVane et S.S.C. Yen:
Effects of exogenous estrogen and progestin on pituitary responsiveness to synthetic luteinizing hormone-releasing factor. J. Clin. Invest, 1974, 53, 1750-1754.

37. W. R. Keye, Jr., et R. B. Jaffe:
Modulation of pituitary gonadotropin response to gonadotropin-releasing hormone by estradiol. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1974, 38, 805-810.

38. A.R. Genazzani, Th. Lemarchand-Béraud, M.L. Aubert, P.A. Desaulles et J.P. Felber:
Patterns of plasma ACTH, HGH and cortisol during menstrual cycle. (on preparation) submitted to J. Clin. Endocrinol. Metab.

39. K. Thomas et J. Ferin:
Suppression of the midcycle LH surge by a low-dose mestranol-lynestrenol oral combination. Contraception 1972, 6, 1-16.

40. F. Morcos, P.M. Crockford et R.P. Beck:
The effect of norethindrone with and without estrogen on serum immunoreactive luteinizing hormone secretion. Amer. J. Obstet. Gynec. 1972, 112, 358-363.

41. R.S. Swerdloff et W.D. Odell:
Serum luteinizing and follicle stimulating hormone levels during sequential and nonsequential contraceptive treatment of eugonadal women.
J. Clin. Endocr. 1969, 29, 157-163.

42. D.R. Mishell, jr., et W.D. Odell:
Effect of varying dosages of ethynodiol diacetate upon serum luteinizing hormone. Amer. J. Obstet. Gynec. 1971, 109, 140-149.

43. H. Wagner, K. Böckel, M. Hrubesch, G. Grote et W.H. Hauss:
On the effect of synthetic LH-releasing hormone on the blood levels of LH, FSH, HGH, TSH, ACTH, insulin and blood sugar in man. Horm. Metab. Res. 1972, 4, 403.

44. P.J. Snyder et R.D. Utiger:
Response to thyrotropin releasing hormone (TRH) in normal man. J.Clin.Endocr. 1972, 34, 380-385.

45. H.E. Carlson, L.S. Jacobs et W.H. Daughaday:
Growth hormone, thyrotropin and prolactin responses to thyrotropin-releasing hormone following diethylstilbestrol pretreatment. J.Clin. Endocrinol. Metab. 1973, 37, 488-490.

46. G. Faglia, P. Beck-Peccoz, C. Ferrari, B. Ambrosi, A. Spada et P. Travaglini:
Enhanced plasma thyrotrophin response to thyrotrophin-releasing hormone following oestradiol administration. Clin.Endocr. 1973, 2, 207-210.

47. C.H. Mortimer, G.M. Besser, D.J. Goldie, J.Hook et A.S. McNeilly:
The TSH, FSH and prolactin responses to continuous infusions of TRH and the effects of oestrogen administration in normal males. Clin. Endocr. 1974, 3 , 97-103.

48. F. Sanchez-Franco , M.D. Garcia, L. Cacicedo, A. Martin-Zurro et F. Escobar del Rey:
Influence of sex phase of the menstrual cycle on thyrotropin (TSH) response to thyrotropin-releasing hormone (TRH). J. Clin. Endocrinol. Metab. 1973, 37 , 736-740.

49. M. Otsuki, M. Dakoda et S. Baba:
Influence of glucocorticoids on TRF-induced TSH response in man. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1973, 36, 95-102.

50. G. Faglia, C. Ferrari, P. Beck-Peccoz, A. Spada, P. Travaglini et B. Ambrosi:
Reduced plasma thyrotropin response to thyrotropin releasing hormone after dexamethasone administration in normal subjects. Horm. Metab. Res. 1973, 5, 289-292.

51. P. Polosa, R. Vigneri, D. Papalin, S. Squatrito et L. Motta:
Inhibition by L-triiodothyronine and dexamethasone of TSH response to thyrotropin releasing hormone in man. Ann. Endocr. 1972, 33, 593-597.

52. N.F. Lawton, S.M. Ellis et S. Sufi:
The triiodothyronine and thyroxine response to thyrotrophin-releasing hormone in the assessment of the pituitary-thyroid axis. Clin. Endocr. 1973, 2, 57-63.

53. N.H. Engbring et W.W. Engstrom:
Effects of estrogen and testosterone on circulating thyroid hormone. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1959, 19, 783-796.

TABLE DES MATIERES

	page
Introduction	5
Matériel et méthodes	6
Résultats	
Test au LHRH	9
Test au TRH	17
Réponses des glandes périphériques au LHRH et TRH	22
Discussion	
Test au LHRH	23
Test au TRH	
Conclusion	33
Résumés	
en français	34
en anglais	38
Références	42